

特開平9-30960

(43) 公開日 平成9年(1997)2月4日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/135	AD Z		A 6 1 K 31/135	AD Z
31/36			31/36	
31/40			31/40	
31/415	AD A		31/415	AD A
31/44			31/44	

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 6 頁) 最終頁に続く

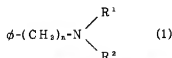
(21) 出願番号	特願平7-181654	(71) 出願人	000169466 高砂香料工業株式会社 東京都港区高輪 3 丁目 19 番 22 号
(22) 出願日	平成 7 年 (1995) 7 月 18 日	(71) 出願人	000206956 大塚製薬株式会社 東京都千代田区神田司町 2 丁目 9 番地
		(72) 発明者	石田 賢哉 神奈川県平塚市西八幡 1 丁目 4 番 11 号 高 砂香料工業株式会社総合研究所内
		(72) 発明者	桜井 和俊 神奈川県平塚市西八幡 1 丁目 4 番 11 号 高 砂香料工業株式会社総合研究所内
		(74) 代理人	弁理士 有賀 三幸 (外 3 名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 真菌感染症治療剤

(57) 【要約】

【解決手段】 アミノ化合物 (1) 又は該化合物の医薬上許容される塩を有効成分とする真菌感染症治療剤。

【化 1】



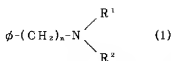
〔φはフェニル基、置換フェニル基（置換基は水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシル基、トリフルオロメチル基、アミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ニトロ基及びメチレンジオキシ基より成る群から任意に選ばれる 1 ～ 5 個）、イミダゾリル基、ピリジル基、キノリル基又はインドリル基。R¹はH又は低級アルキル基。R²は水酸基が置換していてもよい C 6 ～ 15 の炭化水素基。n は 1 又は 2。〕

【効果】 優れた抗真菌活性を有し、かつ安全性も高く、ヒトや動物の深在性真菌感染症、深部皮膚真菌感染症又は表在性真菌感染症の治療薬として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

【化1】



〔式中、 ϕ はフェニル基、置換フェニル基（置換基の数は1乃至5であり、それぞれの置換基は同一又は異なっている）もよく、水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシル基、トリフルオロメチル基、アミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ニトロ基及び炭素数1〜3のアルキレンジオキシ基より成る群から任意に選ばれる）、イミダゾリル基、ピリジル基、キノリル基又はインドリル基を、 R^1 は水素原子又は低級アルキル基を、 R^2 は水酸基が置換していてもよい炭素数6乃至15の炭化水素基を、 n は1又は2を示す。〕で表されるアミノ化合物又は該化合物の医薬上許容される塩を有効成分とする真菌感染症治療剤。

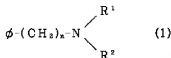
【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、一般式(1)

【0002】

【化2】



【0003】 〔式中、 ϕ はフェニル基、置換フェニル基（置換基の数は1乃至5であり、それぞれの置換基は同一又は異なっている）もよく、水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシル基、トリフルオロメチル基、アミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ニトロ基及び炭素数1〜3のアルキレンジオキシ基より成る群から任意に選ばれる）、イミダゾリル基、ピリジル基、キノリル基又はインドリル基を、 R^1 は水素原子又は低級アルキル基を、 R^2 は水酸基が置換していてもよい炭素数6乃至15の炭化水素基を、 n は1又は2を示す。〕で表されるアミノ化合物又は該化合物の医薬上許容される塩を有効成分とし、ヒト又は動物における深在性真菌症、深部皮膚真菌症又は表在性真菌症の各感染症の原因菌である各種真菌に対して優れた抗真菌活性を有する真菌感染症治療剤に関する。

【0004】

【従来の技術】 真菌感染症は、感染部位により深在性真菌症（内臓真菌症）、深部皮膚真菌症及び表在性真菌症に大別されるが、これら真菌感染症の治療薬としては、深在性真菌症に対してはアムホテリシンBやフルシチンなどの内用・注射剤が、深部皮膚真菌症や表在性真菌症に対してはアゾール系化合物などの皮膚外用剤が主

に使用されている。しかしながら、これら公知の抗真菌剤は、抗真菌作用に比べて副作用が強く、また、体内吸収性などの面からも医薬品として未だ十分なものとはいえない。

【0005】 一方、本発明の真菌感染症治療剤の有効成分である前記一般式(1)で表されるアミノ化合物又はこれらの塩のうち、一部の化合物は特開昭62-234004号公報や特開昭63-2904号公報などに、それぞれ害虫忌避剤、植物生長調節剤として記載開示されており、また、中枢神経伝達系に関与するGABA（ γ -アミノ酪酸）阻害作用（Biochemical Pharmacology Vol.34, No.23, p417-3-4177 (1985)）や過酸化脂質生成阻害作用（Journal of Medicinal Chemistry, Vol.36, No.9, p1262-1271 (1993)）などの薬理作用を持つことが報告されている。しかしながら、これらの文献には、アミノ化合物(1)又はこれらの塩が、抗真菌作用を有し、真菌感染症治療剤として使用され得ることを示唆する記載は見当たらない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 公知の抗真菌剤は、前述した通り、抗菌スペクトル、毒性、体内動態などの点で未だ十分なものとはいえず、更に、同一薬剤を長期間にわたり使用することにより耐性菌の問題を生起するなど、種々の問題が存在している。従って、より安全性が高く、より強い抗真菌活性を有し、且つ耐性菌の出現しにくい、真菌感染症治療剤として有用な化合物が望まれている。

【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、アミノ化合物(1)又はこれらの塩の医薬品としての用途を鋭意検討した結果、当該化合物が公知の抗真菌剤とは異なる化学構造式を持っているように、カンジダ属（*Candida*）、クリプトコッカス属（*Cryptococcus*）などの酵母様真菌、トリコフィトン属（*Trichophyton*）、マイクロスボラム属（*Microsporum*）などの皮膚糸状菌、更に、アスペルギルス属（*Aspergillus*）などの各種真菌に対して優れた抗真菌活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

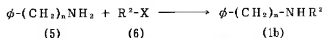
【0008】 即ち、本発明はアミノ化合物(1)又は該化合物の医薬上許容される塩を有効成分とする真菌感染症治療剤を提供するものである。

【0009】

【発明の実施の形態】 一般式(1)において、 ϕ で表される置換フェニル基の置換基である低級アルコキシル基としては、炭素数1乃至6のアルコキシル基、好ましくはメトキシル基、エトキシル基、 n -プロポキシル基、イソプロポキシル基、 n -ブトキシル基、イソブトキシル基、 sec -ブトキシル基、 $tert$ -ブトキシル基などの炭素数1乃至4の直鎖状又は分枝状のアルコキシル基が、ハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが、ジ低級アルキルアミノ基として

は、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジ-n-プロピルアミノ基、ジ-n-ブチルアミノ基、ジベンチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基、N-メチル-N-ベンチルアミノ基などの置換基として炭素数1乃至6の直鎖状又は分枝状のアルキル基を有するアミノ基、好ましくは、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジ-n-プロピルアミノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基などの置換基として炭素数1乃至3の直鎖状又は分枝状のアルキル基を有するアミノ基が、炭素数1～3のアルキレンジオキシ基としては、例えばメチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基などが挙げられる。 ϕ で表されるイミダゾリル基としては、例えば2-イミダゾリル基などが、ピリジル基としては、例えば2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基などが、キノリル基としては、例えば2-キノリル基、3-キノリル基、4-キノリル基などが、インドリル基としては、例えば2-インドリル基、3-インドリル基などが挙げられる。 R^1 で表される低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などの炭素数1乃至6の直鎖状又は分枝状のアルキル基、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基などの炭素数1乃至3の直鎖状又は分枝状のアルキル基が挙げられる。 R^2 で表される炭素数6乃至15の炭化水素基としては、例えばヘキシル基、オクチル基、デシル基、ドデシル基（ラウリル基）、テトラデシル基（ミリスチル基）、ペンタデシル基などの直鎖状又は分枝状の飽和炭化水素基、ゲラニル基、シトロネリル基、ファルネシル基などの直鎖状又は分枝状の不飽和炭化水素基などが挙げられる。

【0010】アミノ化合物(1)又はそれらの塩は、公知の方法に従って製造することができる。例えば R^1 が水素原子である化合物は、以下に示す反応経路A、B又はCに従って製造でき、 R^1 が低級アルキル基である化合物は、反応経路A、B又はCで得られた R^1 が水素原子である化合物を、更に反応経路Cと同様の方法でN-アルキル化することにより製造できる。なお、下記の反応工程式中で用いられる記号 ϕ 、 R^2 及びnは前記と同じ意



【0017】上記反応経路A、B及びCにおいて、原料化合物として使用される芳香族アルデヒド類(2)、芳香族アルキルアミン類(5)は、アミノ化合物(1)に対応する置換基を有する市販の化合物をそのまま、或いは必要により適宜調製して使用することができる。

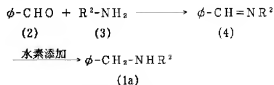
【0018】上記反応経路A、B又はCに従って合成されたアミノ化合物(1)は、常法に従って医薬上許容される塩の形に変換することができ、かかる塩としては、例

味を示し、Xはハロゲン原子を示す。

【0011】反応経路A：芳香族アルデヒド類(2)とアルキルアミン類(3)を、酢酸エチル、エタノール、テトラヒドロフランなどの有機溶媒中、5～30℃で0.5～6時間反応させて化合物(4)とし、引き続きこのものを単離することなく、5%Pd-C、ラーネニッケルなどの触媒存在下に水素添加（水素圧3～20kg/cm²）することにより、一般式(1)において R^1 が水素原子、n＝1である化合物(1a)が得られる。

【0012】

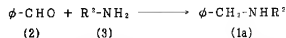
【化3】



【0013】反応経路B：芳香族アルデヒド類(2)とアルキルアミン類(3)を、エーテル-酢酸、エタノール、酢酸ナトリウムなどの存在下に、0～50℃、好ましくは15～25℃で0.5～6時間反応させ、次いで、ピリジーン-ボラン錯体、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウムなどの還元剤を添加することにより、一般式(1)において R^1 が水素原子、n＝1である化合物(1a)が得られる。

【0014】

【化4】



【0015】反応経路C：芳香族アルキルアミン類(5)とハロゲン化アルキル(6)とを、クロロホルム、トルエン、ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中、30～110℃で2～24時間反応させて、脱ハロゲン化水素を行うことにより、一般式(1)において R^1 が水素原子である化合物(1b)が得られる。

【0016】

【化5】



えば塩酸、リン酸などの無機酸との塩、或いはフマル酸、シュウ酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸などの有機酸との塩を挙げることができる。

【0019】また、上記反応経路に従い製造されたアミノ化合物(1)又はそれらの塩は、反応混合物中から通常の方法・精製手段、例えば、抽出、濃縮、中和、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーなどを用いて分離・精製することができる。

【0020】上記反応経路A、B及びCの製造方法により得られたアミノ化合物(1)又はそれらの塩の具体例を表1に示す。

【0021】

【表1】

化合物番号	一般式(1)における表示			
	R ¹	R ²	φ	n
1	H	C ₁₂ H ₂₅	3,4-メチレンジオキシフェニル	1
2	H	C ₈ H ₁₇	3,4-メチレンジオキシフェニル	1
3	H	C ₁₁ H ₂₃	3,4-メチレンジオキシフェニル	1
4(β-酸塩)	H	C ₁₂ H ₂₅	3,4-メチレンジオキシフェニル	1
5	H	C ₁₂ H ₂₅	4-ヒドロキシフェニル	1
6(塩酸塩)	H	C ₁₂ H ₂₅	4-ヒドロキシフェニル	1
7	H	C ₁₂ H ₂₅	2-ヒドロキシフェニル	1
8	H	C ₁₂ H ₂₅	3,4-ジヒドロキシフェニル	1
9(β-酸塩)	H	C ₁₂ H ₂₅	3,4-ジヒドロキシフェニル	1
10	H	C ₁₂ H ₂₅	4-ニトロフェニル	1
11	H	C ₁₂ H ₂₅	4-アミノフェニル	1
12	H	C ₁₂ H ₂₅	4-メトキシフェニル	1
13	H	C ₁₂ H ₂₅	2-メトキシフェニル	1
14	H	C ₁₁ H ₂₃	4-メトキシフェニル	1
15	H	C ₁₁ H ₂₃	4-メトキシフェニル	2
16	H	C ₁₀ H ₂₁	4-メトキシフェニル	1
17	H	C ₁₂ H ₂₅	4-ジメチルアミノフェニル	1
18	H	C ₁₂ H ₂₅	3-フルオロ-4-メトキシフェニル	1
19(塩酸塩)	H	C ₁₂ H ₂₅	3-フルオロ-4-メトキシフェニル	1
20(二塩酸塩)	H	C ₁₂ H ₂₅	4-ジメチルアミノフェニル	1
21	H	フルルニル	4-メトキシフェニル	1
22	H	2-ヒドロキシラクトリル	4-メトキシフェニル	1
23	H	C ₁₂ H ₂₅	2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル	1
24	H	C ₁₂ H ₂₅	2-4-ジフルオロフェニル	1
25	H	C ₁₂ H ₂₅	4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル	1
26	H	C ₁₂ H ₂₅	3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル	1
27	H	C ₁₂ H ₂₅	3,4-ジメトキシフェニル	1
28	C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₂₅	3,4-ジメトキシフェニル	1
29	H	C ₁₂ H ₂₅	2,4-ジクロロフェニル	1
30(塩酸塩)	H	C ₁₂ H ₂₅	2,4-ジクロロフェニル	1
31	H	C ₁₂ H ₂₅	4-トリフルオロメチルフェニル	1
32	H	C ₁₂ H ₂₅	3,4,5-トリメトキシフェニル	1
33(塩酸塩)	H	C ₁₂ H ₂₅	3,4,5-トリメトキシフェニル	1
34	C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₂₅	2,4,5-トリメトキシフェニル	1
35	H	C ₁₂ H ₂₅	2,4,6-トリメトキシフェニル	1
36(塩酸塩)	H	C ₁₂ H ₂₅	2,4,6-トリメトキシフェニル	1
37	H	C ₁₂ H ₂₅	2-イミダゾリル	1
38(二塩酸塩)	H	C ₁₂ H ₂₅	2-イミダゾリル	1
39	H	C ₁₂ H ₂₅	2-キノリル	1
40(塩酸塩)	H	C ₁₂ H ₂₅	2-キノリル	1
41	H	C ₁₂ H ₂₅	2-インドリル	1
42	H	C ₁₂ H ₂₅	2-ピリジリル	1
43(塩酸塩)	H	C ₁₂ H ₂₅	2-ピリジリル	1
44	H	C ₁₂ H ₂₅	3-ピリジリル	1

【0022】アミノ化合物(1)又はそれらの塩は、ヒトや動物の真菌感染症を治療するのに有用であり、例えば、カンジダ属(*Candida*)、クリプトコッカス属(*Cryptococcus*)などの酵母様真菌、トリコフィトン属(*Trichophyton*)、マイクロスポリウム属(*Microsporum*)などの皮膚糸状菌、更にはアスペルギルス属(*Aspergillus*)などの各種真菌によって惹起される深在性真菌症、深部皮膚真菌症、表在性真菌症などの各感染症の治療に使用することができる。

【0023】本発明の真菌感染症治療剤には、アミノ化合物(1)又はその医薬上許容される塩の1種を単独で、又は2種以上を組合せて配合することができ、医薬上許容される不活性な他の成分、例えば、希釈剤、崩壊剤、潤滑剤などを担体として添加することにより、様々な製剤学的工夫を施すことができる。例えば、経口の投与剤形としては、錠剤、顆粒剤、カプセル剤などが、また、非経口の投与剤形としては、坐剤、軟膏剤、クリーム剤、液剤、乳化剤、ローション剤などが、更に静脈内、

筋内又は皮下注射剤などの剤型とすることが可能である。

また、アミノ化合物(1)又はそれらの塩の抗真菌活性を増強するために、他の公知の抗真菌剤と組合せて使用することも可能である。

【0024】本発明の真菌感染症治療剤を例えばヒトに適用する場合、その投与量及び服用頻度は、真菌感染性疾患の症状、患者の年齢及び体重、並びに投与経路などによって異なるが、例えば深在性真菌症に対する経口の投与の場合には、通常成人1日当たり用量は、アミノ化合物(1)又はそれらの塩として約1~1,500mg、特に約10~600mgが好ましく、これを単回投与又は数回に分けて分割投与することも可能である。また、例えば表在性真菌症などに対して外用剤として使用する場合には、アミノ化合物(1)又はそれらの塩の濃度は、製剤全体に対して約0.001~5重量%、特に0.01~1重量%とし、1日数回患部に塗布することが好ましい。

【0025】

【実施例】本発明を更に詳細に説明するために、参考例

及び実施例（製剤処方例）を以下に示すが、本発明の範囲はこれらによって何ら限定されるものではない。

【0026】参考例1（反応経路A：化合物番号37及び38の合成）

500mlオートクレーブ中に、2-イミダゾールカルバルデヒド（2-imidazolecarboxaldehyde；Aldrich社製）6.9 g（70mmol）、n-ラウリアルアミン12.8 g（69mmol）、5 %Pd-C 2 g及び酢酸エチル200mlを量り込み、水素気流中（20kg/cm²）室温で24時間攪拌した。触媒を除去し、溶媒を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）により精製して、白色結晶のN-ラウリル-2-イミダゾールメチルアミン11.0 g（収率60%）を得た。

【0027】¹H-NMR δ (ppm) (CDCl₃)；0.9(3H, t), 1.2-1.3(18H, m), 1.4-1.5(2H, m), 2.6-2.7(2H, t), 3.9(2H, s), 7.0(2H, s)
MS； 265(M⁺)

【0028】この白色結晶1.0 g（3.8mmol）を12.5%塩酸-エタノール溶液10mlに溶解し、30℃で1時間攪拌した。攪拌後、エタノールを減圧下に留去（20mmHg, 50℃）し、乾燥（2.0mmHg, 50℃, 2時間）して、白色結晶のN-ラウリル-2-イミダゾールメチルアミン二塩酸塩1.08 g（収率100%）を得た。

【0029】参考例2（反応経路B：化合物番号26の合成）

窒素気流中、n-ラウリアルアミン11.1 g（60mmol）及びイソパニリン1.52 g（10mmol）を100ml丸底フラスコに量り込み、攪拌下にジソプロピルエーテル17.5ml、氷酢酸5mlの順で滴下した。滴下終了後、室温で約2時間攪拌し、次いでボラン-ピリジン錯体（Aldrich社製）1.2 ml（10mmol）を10分かけて加え、更に2時間攪拌した。5 N塩酸12mlを滴下し10分間攪拌した後、5 N水酸化ナトリウム水溶液で塩基性とし、生成物をジソプロピルエーテルで抽出、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）により精製して、黄褐色結晶のN-ラウリル-3-ヒドモキシメトキシベンジルアミン2.6 g（収率82%）を得た。

【0030】¹H-NMR δ (ppm) (CDCl₃)；0.9(3H, t), 1.2-1.3(18H, m), 1.4-1.5(2H, m), 2.6(2H, t), 3.5(1H, s), 3.7(2H, s), 3.9(3H, s), 6.8(2H, s), 6.9(1H, s)
MS； 321(M⁺)

【0031】参考例3（反応経路C：化合物番号29及び30の合成）

窒素気流中、2,4-ジクロロベンジルアミン3.5 g（20mmol）、トリエチルアミン4.0 g（40mmol）及びクロロホルム10mlを100ml丸底フラスコに量り込み、50-60℃で、クロロホルム5mlに溶解したラウリルプロマイド4.9 g（20mmol）を攪拌下に滴下し、6時間攪拌した。この反応液を室温まで冷却して濃縮後、酢酸エチルに溶解、水洗し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホ

ルム：メタノール＝10：1）により精製して、淡黄色結晶のN-ラウリル-2,4-ジクロロベンジルアミン2.3 g（収率34%）を得た。

【0032】¹H-NMR δ (ppm) (CDCl₃)；0.87(3H, t), 1.2-1.3(18H, m), 1.8-1.9(2H, m), 2.8-2.9(2H, m), 4.2(2H, s), 7.4-7.45(1H, m), 7.5(1H, m), 7.85(1H, d)
MS； 344(M⁺)

【0033】この淡黄色結晶1.0 g（2.9mmol）を12.5%塩酸-エタノール溶液10mlに溶解し、30℃で1時間攪拌した。攪拌後エタノールを減圧下に留去（20mmHg, 50℃）し、乾燥（2.0mmHg, 50℃, 2時間）して、黄白色結晶のN-ラウリル-2,4-ジクロロベンジルアミン塩酸塩1.07 g（収率100%）を得た。

【0034】実施例1（軟膏剤の調製）

以下の処方方を常法に従い混合し、軟膏剤を得た。

化合物番号27	0.1重量部
エチレンジコール	10.0重量部
流動パラフィン	12.5重量部
ワセリン	21.2重量部
パラフィンワックス	7.0重量部
グリセリン	49.2重量部
計	100.0重量部

【0035】実施例2（錠剤の調製）

下記に示した各成分を常法に従い調製し、錠剤を得た。

化合物番号31	100.0mg
二塩基性リール酸カルシウム	125.0mg
澱粉グリコール酸ナトリウム	10.0mg
タルク	12.5mg
ステアリン酸ナトリウム	2.5mg
計	250.0mg

【0036】〔兽薬処方例〕 以下に、アミノ化合物又はそれらの塩の薬理作用について説明する。

【0037】試験例1（急性毒性試験）

（方法）雄マウス群2匹を用いて、被験化合物を50mg/kg用量で腹腔内投与した。被験化合物としては、表1の化合物番号26、27、30、31、40及び44の6化合物を用いた。

（結果）投与後4日目までのマウスの状態を観察した結果、いずれの被験化合物についても死亡例は認められなかった。

【0038】試験例2（抗菌活性試験）

以下に示した各菌種を用いて、アミノ化合物(1)の抗菌活性を試験した。

・酵母様真菌：Candida albicans IF0-1385 (C.A-1)

Candida albicans IF0-1060 (C.A-2)

Cryptococcus neoformans IFM-40092 (C.N.)

・糸状菌：Aspergillus fumigatus IMF-4942 (A.F.)

Aspergillus niger ATCC-6275 (A.N.)

・皮膚糸状菌：Trichophyton mentagrophytes ATCC-95

(方法)

接種菌液の調製： 酵母様真菌の場合は、サブローデキストロース液体培地で前培養した菌を 2×10^6 cfu/ml に調整し、糸状菌の場合は、ポリデキストロース寒天培地（ニッスイ社製）又はオートミール寒天培地（雪印社製）で前培養し、その分生子を 0.2% Tween80 を含む生理食塩液中に浮遊させ 2×10^7 cfu/ml に調整した。

測定法： 70%又は50%メタノールで薬剤の基準液 1 mg/ml を調製し、この薬剤基準液を70%又は50%メタノールで希釈することにより、2倍希釈系列を作製した。この薬剤希釈液 1 容に対して 9 容の 2% サブローデキストロース寒天培地（ニッスイ社製）を加えて薬剤含有平板を作製し、上記の接種菌液 5 μ l をマルチポイントインキュレータ（佐久間製作所社製「NIT-P0026 9」）で接種した。酵母様真菌では 37℃ で 48 時間培養し、糸状菌では 30℃ で 5 乃至 7 日間培養し、最小発育阻止濃度 (MIC; μ g/ml) を求めた。

(結果) 抗真菌活性試験の結果を、以下に示す 5 段階評価で評価し、表 2 に示した。

評価段階 最小発育阻止濃度 (MIC)

1	< 3.13 μ g/ml
2	3.13 μ g/ml < 12.50 μ g/ml
3	12.50 μ g/ml < 50.00 μ g/ml
4	50.00 μ g/ml < 100.00 μ g/ml
5	100.00 μ g/ml <

【0039】

【表 2】

化合物番号	供 試 菌					
	C.A.-1	C.A.-2	C.N.	A.F.	A.N.	T.M.
1	1	2	1	1	3	2
2	3	3	2	4	4	3
3	4	4	2	5	5	1
4	1	2	2	3	3	2
5	1	2	1	2	2	2
6	1	2	2	2	2	3
7	1	2	1	3	2	3
8	2	3	3	4	3	3
9	3	3	3	4	4	3
10	1	2	2	5	3	2
11	2	2	2	3	4	3
12	1	2	1	3	2	2
13	1	2	1	2	2	3
14	1	2	1	2	N.T.	2
15	1	2	1	4	2	3
16	2	1	1	2	2	3
17	1	3	1	3	N.T.	1
18	1	2	1	3	N.T.	1
19	1	3	1	3	N.T.	1
20	1	3	1	4	N.T.	1
21	2	3	2	5	4	N.T.
22	1	2	1	2	2	2
23	1	2	1	4	3	2
24	1	3	1	4	3	1
25	1	2	1	2	N.T.	2
26	1	2	1	3	2	2
27	1	2	1	3	2	1
28	2	2	2	2	2	2
29	5	4	2	5	2	2
30	5	4	2	N.T.	N.T.	1
31	1	5	1	N.T.	2	1
32	3	4	2	4	3	1
33	2	3	2	N.T.	N.T.	N.T.
34	2	2	1	N.T.	3	1
35	2	3	1	3	N.T.	N.T.
36	2	3	1	3	1	1
37	2	2	1	3	N.T.	N.T.
38	2	2	1	3	N.T.	N.T.
39	2	3	1	4	N.T.	2
40	2	3	1	5	N.T.	1
41	1	3	1	4	N.T.	2
42	1	2	1	2	3	1
43	2	2	2	2	2	2
44	2	2	2	2	2	2

【0040】試験未実施

【発明の効果】アミノ化合物(1)又はそれらの塩は、酵母様真菌、糸状菌などに対して優れた抗真菌活性を有し、かつ安全性も高いことから、当該アミノ化合物を有効成分として成る真菌感染症治療剤は、ヒトや動物の深在性真菌感染症、深部皮膚真菌感染症又は表在性真菌感染症の治療薬として有用である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁸ 識別記号 庁内整理番号
A 6 1 K 31/47

F I 技術表示箇所
A 6 1 K 31/47

(72)発明者 玉岡 寿
徳島県板野郡北島町新喜来字江古川 5-32

(72)発明者 向井 典江
徳島県板野郡松茂町広島字丸須 1-9